

Akut submaksimal egzersizin immün sisteme etkileri

Faik Özdengül¹, Hüseyin Uysal¹, Hakkı Gökbel¹, İlhami Çelik², Mustafa Altındış³

¹Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, Konya

²Selçuk Üniversitesi Veteriner Fakültesi Histoloji-Embriyoloji Anabilim Dalı, Konya

³Afyonkocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Afyon

Amaç: Bu çalışma akut submaksimal egzersizin immün sistem üzerine etkilerini araştırmak için yapıldı. **Yöntem:** Yaşları 25-30 yıl arasında değişen 19 sağlıklı, sedanter erkek çalışmaya dahil edildi. Deneklere maksimum oksijen volümlerinin % 60'ına denk gelen kalp hızında 60 dakika bisiklet ergometresi ile egzersiz yaptırıldı. Egzersiz öncesinde ve hemen bitiminde alınan kan örneklerinde CD₄⁺ ve CD₈⁺ hücre sayısı ve serum immünglobulinleri çalışıldı. **Bulgular:** Egzersizle lenfosit, lökosit ve granülosit değerlerinde artma, CD₄⁺ hücrelerde azalma bulundu. IgG, IgM, IgA ve CD₈⁺ hücre değerlerinde kayda değer bir değişiklik bulunmadı. **Sonuç:** VO_{2max}'ın % 60'ında yapılan 60 dakikalık bir egzersizin immün sistemi deprese edebileceği kanaatine varıldı.

Anahtar kelimeler: Egzersiz, immün sistem, T lenfosit, CD₄⁺, CD₈⁺

The effects of acute submaximal exercise on immune system

Objective: This study was performed to investigate the effects of acute submaximal exercise on immune system.

Methods: Nineteen healthy and sedentary men aged 25-30 years performed bicycle ergometer exercise of 60 minutes equivalent to 60% of their VO_{2max}. CD₄⁺, CD₈⁺ and serum immunoglobulins were determined in the blood samples obtained pre-and post-exercise. **Results:** Lymphocyte, leucocyte and granulocyte counts increased and CD₄⁺ cells decreased with exercise. No difference was observed in the values of IgG, IgM, IgA and CD₈⁺.

Conclusion: Exercises performed in 60% of VO_{2max} for 60 minutes may depress the immune system.

Key words: Exercise, immune system, T lymphocyte, CD₄⁺, CD₈⁺

Genel Tıp Derg 1999;9(3):99-104.

Egzersizin fiziksel uygunluğu artırdığı, genel sağlık durumunu olumlu yönde etkilediği ve hastalıklardan korunmada etkin rol oynadığı uzun zamandan beri bilinmektedir (1-3). Uyku, diyet ve stres gibi egzersiz de artık fizik ve ruh sağlığımızı etkileyen faktörler arasında sayılmaktadır (4,5).

Düzenli yapılan egzersizlerin kalp hastalığına bağlı

ölümleri azaltmak, obeziteyi, osteoporozu ve hipertansiyonu önlemek gibi olumlu etkileri bulunmaktadır (6,7).

Egzersizin immün sistem parametrelerinde bazı değişiklikler meydana getirmesi araştırmacıları bu konuya yönelmiş (8-11) ve son yıllarda egzersizin fiziksel kondisyon ve immün cevap üzerine etkileri hakkında çok sayıda çalışma yayınlanmıştır (12-14).

Düzenli yapılan orta ve hafif yoğunluktaki egzersizler bağışıklık sistemini güçlendirir, solunum

Yazışma adresi: Doç.Dr.Hüseyin Uysal, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 42080-Konya

yolu enfeksiyonu riskini azaltır, anksiyete ve depresyon gibi streslere karşı tampon görevi görür (1,2,4,15-17). Bunun yanında düzensiz, yoğun ve uzun süreli egzersizlerin immün sistemde bozulmaya yol açtığı, enfeksiyon hastalıklarına yakalanma riskini ve allerji sıklığını artırdığı belirtilmektedir (2,9,14,18-21).

Yoğun efor yapan antrene olan ve olmayan şahıslar arasında immünolojik parametrelerde önemli farklılıklar olmadığı ileri sürülmekle birlikte, aksini belirtenler de bulunmaktadır (2,15).

Bu çalışmada, sağlıklı, sedanter erkeklerde bisiklet ergometresinde yapılan akut submaksimal egzersizin immün sistem üzerine etkilerini araştırmak amaçlandı.

Yöntem

Bu çalışma yaşları 25-30 yıl arasında olan 19 sağlıklı sedanter gönüllü erkek üzerinde gerçekleştirildi. Deneklerin hiçbiri sigara içmiyordu ve herhangi bir hastalıkları yoktu. Bütün katılımcıların detaylı fizik muayeneleri yapıldı. Egzersizler 6 saatlik bir açıktan sonra yaptırıldı.

Egzersizden önce deneklerin istirahatte kalp hızları ve kan basınçları alındı. Testler elektronik bisiklet ergometresinde (Ergoline 900) yapıldı. Deneğe önce ısınma amacıyla 4 dakika yüksüz pedal çevirtildi (15,22,23), sonra 100 W yük uygulandı. Deneğin kalp hızı VO_{2max} 'ının % 60'ına karşılık gelen kalp hızına ulaşıncaya kadar (pedal hızı 50/dakikada sabit olmak suretiyle) dakikada 15 wattlık artışlar yapıldı (22,24). Hedeflenen kalp hızına ulaşıldıktan sonra, aynı yükte 60 dakika daha egzersiz yaptırıldı (8,25).

Deneklerden egzersize başlamadan önce ve egzersizden 5 dakika sonra biri heparinize olmayan diğeri EDTA'lı iki tübe yeteri kadar (10'ar ml) kan örneği alındı.

Heparinize olmayan kan örneklerinden bazı kan parametreleri (granülosit, lenfosit, lökosit) ve immünglobulinler (IgG, IgA, IgM) belirlendi. Kan parametrelerinin tayini için Abbott CD 160/220 model kan analiz cihazından yararlanıldı. İmmünglobulinler ise nefelometre ile çalışıldı (Bohringer-Manheim, Germany).

Heparinize kan örneklerinde ise periferik kandaki CD_4^+ ve CD_8^+ yüzdeleri ile bunların birbirine oranı

belirlendi (26-28). Bu amaçla Histopaque-1077 (Sigma St. Louis, USA) ile standart prosedüre uygun biçimde lenfosit izolasyonu gerçekleştirildi. Hücre izolasyonu işlemlerinde Heraeus Sepatech Megafuge 1 ORT soğutmalı santrifüj kullanıldı. Son yıkamadan sonra süspansiyondaki hücre sayısı, PBS ile hazırlanmış olan ısıyla inaktive edilmiş % 2'lik insan AB grubu kan serumu ile 1×10^7 hücre/ml'ye ayarlandı.

Her örnekten elde edilen lenfosit süspansiyonundaki CD_4^+ ve CD_8^+ miktarları ile bunların oranlarını belirlemek amacıyla Floressein izotiosiyanat (FITC) ile işaretli monoklonal antikorlar (Ortho-mune OKT4 ve Ortho-mune OKT8 Ortho Diagnostic Systems Inc, USA) kullanıldı.

Boyama işlemine geçmeden önce her örnekten hazırlanan hücre süspansiyonundaki lenfositlerin canlılık oranları trypan blue exclusion testi ile belirlendi. Bu işlem % 0.4'lük trypan blue solüsyonu kullanılarak prosedürde bildirilen şekilde (Sigma Catalog 1997, sh. 1816-1817) gerçekleştirildi. Canlılık oranları % 90'ın üzerinde olan örneklerle FITC ile konjuge edilmiş monoklonal antikorlarla boyama yapıldı. Boyama işleminde 1 ml steril distile suyla sulandırılan monoklonal antikordan 10 μ l 12x75 mm'lik konik uçlu polipropilen tüplere (Simport Plastics, T408-2) alındı ve üzerine 100 μ l hücre süspansiyonu ilave edilerek dikkatle çalkalandı. Kontrol amacıyla her örnekten alınan 100 μ l'lik hücre süspansiyonuna FITC ile konjuge edilen nonspesifik fare IgG'sinden (Serotec, MCA 933) 10 μ l damlatıldı. Tüpler +4 °C'deki buz banyosunda karanlıkta 25 dakika süreyle tutuldu ve bu sırada tüpler 1-2 kez hafifçe çalkalandı.

Süre sonunda tüpler soğuk (+4°C) PBS ile 2 kez yıkandı. Yıkama sonunda tübün dibindeki çökelti 0.5 ml'lik PBS ile sulandırıldı. İyice çalkalanan süspansiyondan 100 μ l alınarak temiz bir lama damlatıldı. Süspansiyonun üzeri temiz bir lamelle, kenarları turnak cilası (Kalyon, nail polish) ile kapatılarak materyal Leitz Ortholux-II model araştırma mikroskopunda 488 nm dalga boyunda incelendi. Bu amaçla mikroskop aydınlık saha konumunda iken her sahadaki lenfosit morfolojisine sahip hücre sayıldı ve takiben floresan mikroskop konumuna geçilerek tipik FITC floresansı veren hücreler belirlendi.

Her örnekte 200 lenfosit sayılarak bunlardan spesifik floresan verenlerin oranları belirlendi (CD_4^+ veya CD_8^+) ve sonuçlar yüzde olarak ifade edildi.

Sayısal veriler bilgisayarda "SPSS for Windows 6.0" programıyla analiz edildi. Parametrik varsayımların sağlandığı durumlarda Student'in t testi, parametrik varsayımların sağlanmadığı egzersiz öncesi ve sonrası ölçüm farkları için nonparametrik test (Wilcoxon Signed Rank test) kullanıldı. $P < 0.05$ düzeyi istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Deneklere ait egzersiz öncesi ve sonrası ölçülen parametrelerin aritmetik ortalama ve standart sapmaları ile anlamlılık düzeyleri Tablo'da sunulmuştur.

Egzersiz sonunda egzersiz öncesine göre CD_4^+ hücrelerde azalma ($P=0.000$), lökosit ($P=0.000$) ve granülosit ($P=0.027$) sayılarında artma bulundu.

IgG, IgA, IgM konsantrasyonlarında ve CD_8^+ hücre oranlarında ise bir fark gözlenmedi.

CD_4^+/CD_8^+ ($P=0.000$) ve lenfosit ($P=0.05$) oranlarında düşme saptandı.

Tablo. Egzersiz öncesi ve sonrası ölçülen değerler (Ort \pm SS) ve anlamlılık düzeyleri ($n=19$)

	Egzersiz öncesi	Egzersiz sonrası	t veya z değeri	P
IgG (g/L)	7.8 \pm 3.3	8.4 \pm 4.1	$z=-0.50$	0.615
IgA (g/L)	11.4 \pm 5.0	10.6 \pm 4.3	$z=0.50$	0.615
IgM (g/L)	7.5 \pm 4.1	6.9 \pm 3.8	$z=-0.52$	0.601
CD_4^+ (%)	41.1 \pm 1.7	31.5 \pm 1.7	$t=69.02$	0.000
CD_8^+ (%)	22.8 \pm 1.9	23.1 \pm 1.9	$z=1.73$	0.083
CD_4^+/CD_8^+	1.81 \pm 0.13	1.37 \pm 0.09	$t=-18.42$	0.000
Lökosit (K/ μ L)	6.99 \pm 1.19	8.33 \pm 1.59	$z=-3.49$	0.000
Lenfosit (%)	38.8 \pm 4.0	36.5 \pm 7.3	$z=-1.96$	0.050
Granülosit (%)	54.6 \pm 4.1	57.3 \pm 7.3	$z=-2.21$	0.027

Tartışma ve sonuç

Egzersiz immün sistem üzerine etkileri ile ilgili farklı sonuçlar elde edilebilmektedir (8-10). Çalışmalarda ortaya çıkan farklı sonuçlar tek bir nedene bağlanamaz. Uygulanan egzersizin tipi,

süresi, şiddeti, egzersiz programı, çalışılan örneklerin farklı olması, araştırmanın deney hayvanları ya da insanlarda yapılmış olması gibi birçok faktörün (2) yanısıra, henüz tam olarak bilinmeyen birçok unsur da sonuçları etkileyebilir.

Egzersiz immün sistem üzerine kısa ve uzun süreli etkileri vardır (4,17,29). Nasıl olursa olsun (kısa süreli, uzun süreli ve mukavemet), egzersiz lökositlerde hızlı bir artışa neden olur (30,31). Kısa süreli egzersizlerde artan daha ziyade lenfositlerdir (30-35). Fakat egzersiz uzadıkça daha çok nötrofiller artar (17,30,36,37). Bunun nedeni egzersizde kan akımının artması ve hızlanması sonucu damar duvarına yapışmış olan lökositlerin kan akımına katılmasıdır. Ayrıca bu artışta hormonal değişiklikler de rol oynar. Egzersize etki eden stres ne kadar fazla ise lökosit artışı da o kadar fazla olur (38). Fakat bir çalışmada (39) VO_{2max} 'ın % 50, 70 ve 90'ında antrenmansız, orta derecede antrenmanlı ve antrenmanlı şahıslarda yapılan treadmill egzersizinde sempatik aktivite ile egzersiz şiddeti arasında ilişki tespit edilirken, 4 genç erişkinin katıldığı bir başka çalışmada (40) ise katekolamin artışının lenfosit sayısı ile ilişkili olmadığı ortaya konulmuştur. Bundan anlaşılıyor ki, hormonal değişikliklerin egzersize etkisi konusunda henüz bir fikir birliği yoktur.

Bu çalışmada da lökositlerde $P=0.000$, granülositlerde $P=0.027$ düzeyinde artma, lenfositlerde ise $P=0.05$ düzeyinde azalma söz konusudur. Egzersizden hemen sonra (5 dakika içinde) kan kortizol seviyesindeki artışa bağlı olarak lenfosit sayısı düşmeye başlamaktadır (34,41). Bu çalışmada kan egzersizden 5 dakika sonra alındığı için lenfosit sayısı kan örneklerinin alınma zamanından etkilenmiş olabilir.

İmmünglobulin ölçümleri de egzersizle ilgili çalışmalarda yaygın olarak kullanılmaktadır (17,42). 18 ratla yapılan 4 haftalık bir çalışmada (35) kısa süreli yoğun bir egzersizi takiben IgG ve IgM düzeylerinde artış belirlenmiştir. Benzer etkiler orta derecedeki egzersizlerde de ortaya konulmuştur (31,34,43). Ancak 13 km'lik submaksimal egzersizden sonra serum immünglobulin seviyelerinde değişiklik olmadığı, uzamış ve zorlu aktiviteleri takiben serum, tükürük ve nazal sekresyonlardaki immünglobulin seviyelerinde düşme olduğu gözlenmiştir (43). İmmünglobulin

yapımındaki bu değişiklikler santral sinir sisteminin stimülasyonuna ve katekolaminlere bağlanmıştır (35). Yapılan bu çalışmada da egzersiz öncesi ve sonrasındaki immunglobulin değerleri arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

LaPerriere ve arkadaşları (1) aerobik egzersiz sırasında CD_4^+ hücrelerde artış tespit etmişlerdir. Ancak, başka araştırmacılar (35,44) tek bir zorlu egzersizden 15 dk sonra bile, denek ister sedanter ister antrene olsun CD_4^+ hücrelerde düşme bulurken, CD_8^+ hücrelerde farklılık bulamamışlardır. Benzer şekilde, VO_{2max} 'ın % 75-80'inde yapılan 60 dakikalık bisiklet egzersizinde CD_4^+ hücrelerde düşme belirlenmiştir (19,30). Orta şiddetteki egzersizler sonrasında da yine CD_4^+ hücrelerde düşme bulunduğu, buna karşılık CD_8^+ hücre oranlarında fazla bir değişiklik olmadığı ortaya konulmuştur (31,36).

Anaerobik egzersizlerde de yine CD_4^+ hücrelerde düşüşten söz edilmiştir (45). 8 sağlıklı genç erkekte gerçekleştirilen 2.5 saatlik koşu ve 11 gönüllüyle 5 km'lik başka bir koşuyu içeren çalışmalarda (46,47) CD_4^+ hücrelerde hem egzersiz sırasında hem de sonrasında yükselme tespit edilmiş, böylece zorlu, orta şiddette ve anaerobik egzersizlerden sonra uzun süreli egzersizlerde de benzer sonuçlar bulunmuştur. 98 ratla yapılan dört haftalık kısa süreli ve yoğun yüzme egzersizini içeren bir çalışma (35) da yukarıdaki sonuçları desteklemektedir.

Bu çalışmada egzersizden 5 dk sonra alınan kan örneklerinde CD_4^+ hücre değerlerinde $P=0.000$ düzeyinde bir düşme bulunduğu, CD_8^+ hücre değerlerinde ise önemli bir farklılık olmadığı belirlendi. Bu durum yukarıdaki bazı çalışmalarla (19,30,35,44) uyumludur. Yapılan çalışmalarda (48,49) VO_{2max} 'ın % 60'ına kadar yoğunlukta yapılan egzersizlerde büyüme hormonu (immünomodülatördür) salgılamasının olduğu, ancak bu düzeyden sonra kortizol ve epinefrin (genellikle immünsupresiftir) salgısının başlaması ile büyüme hormonunun immünomodülatör etkisinin baskılandığı gözlenmiştir. Bu çalışmada da deneklerin VO_{2max} 'larının % 60'ında egzersiz yaptıkları hatırlanırsa CD_4^+ hücrelerdeki düşme kortizol salınımına bağlanabilir. Ayrıca egzersizin de bir stres faktörü olduğu unutulmamalıdır.

Egzersiz sonunda helper/supresör T hücre oranında düşme olmaktadır (50). Benzer şekilde maksimal treadmill egzersizini takiben helper/supresör T hücre oranının 1.94'den 1.36'ya düştüğü yine araştırmacılar tarafından ortaya konmuştur (43). Bu çalışmada da helper/supresör T hücre oranının egzersizle 1.81'den 1.37'ye gerilediği belirlenmiştir. Bu sonuçlar yukarıda işaret edilen literatür bulgusuyla hemen hemen aynıdır. Egzersizi takiben 24 saat içinde ve geri dönüş periyodunda helper/supresör T hücre oranı yükselmektedir. Nedeni ise kortizole bağlı supresör T hücrelerindeki azalmaya dayandırılmaktadır (43,46).

Sonuç olarak, VO_{2max} 'ın % 60'ında yapılan 60 dakikalık bisiklet egzersizinin immün sistemi deprese edebileceği kanaatine varıldı.

Kaynaklar

1. LaPerriere A, Ironson G, Antoni MH, Schneiderman N, Klimas N, Fletcher MA. Exercise and psychoneuroimmunology. Med Sci Sports Exerc 1994;26:182-90.
2. Nash MS. Exercise and immunology. Med Sci Sports Exerc 1994;26:125-7.
3. Russel RI, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. JAMA 1995;273:402-7.
4. Mackinnon LT. Current challenges future expectations in exercise immunology: Back to the future. Med Sci Sports Exerc 1994;26:191-4.
5. Shephard RJ, Shek PN. Impact of physical activity and sport on the immune system. Rev Environ Health 1996;11:133-47.
6. Astrand PO. From exercise physiology to preventive medicine. Ann Clin Res 1988; 20:10-7.
7. Levine GN, Balady GS. Benefits and risks of exercise training: The exercise prescription. Adv Int Med 1993;38:57-79.
8. Shinkai S, Shore S, Shek PN, Shephard RJ. Acute exercise and immune function: Relationship between lymphocyte activity and changes in subset counts. Int J Sports Med 1992;13:452-61.
9. Grazi L, Salmaggi A, Dufour A, Ariano C, Colangelo AM, Parati E, et al. Physical effort-induced changes in immune parameters. Int J Neurosci 1993;68:133-40.
10. Tilz GB, Domej W, Diez-Ruiz A, Weiss G, Brezinschek R, Brezinschek HP, et al. Increased immune activation during and after physical exercise. Immunobiol 1993;188:194-202.
11. Mackinnon LT. Immunity in athletes. Int J Sports Med 1997;18 Suppl 1:62-8.
12. Hoffman-Goetz L, MacNeill B, Arumugam Y, Randall-Simpson J. Differential effects of exercise and housing condition on murine natural killer cell activity and tumor growth. Int J Sports Med 1992;13:167-71.

13. Smith JA, Pyne DB. Exercise, training, and neutrophil function. *Exerc Immunol Rev* 1997;3:96-116.
14. Nieman DC, Pedersen BK. Exercise and immune function: Recent developments. *Sports Med* 1999;27:73-80.
15. Kendall A, Hoffman-Goetz L, Houston M, MacNeil B, Arumugam Y. Exercise and blood lymphocyte subset responses: Intensity, duration and subject fitness effects. *J Appl Physiol* 1990;69:251-60.
16. Ndon JA, Synder AC, Foster C, Wehrenberg WB. Effects of chronic intensive exercise training on the leukocyte response to acute exercise. *Int J Sports Med* 1992;13:176-82.
17. Smith JA. Guidelines, standards and perspectives in exercise immunology. *Med Sci Sports Exerc* 1995;27:497-506.
18. Hansen JB, Wilsgard L, Osterud B. Biphasic changes in leukocytes induced by strenuous exercise. *Eur J Appl Physiol* 1991;62:157-61.
19. Haahr PM, Pedersen BK, Fomsgaard A, Tvede N, Diamant M, Klarlund K, et al. Effect of physical exercise on in vitro production of interleukin 1, interleukin 6, tumour necrosis factor- α , interleukin 2 and interferon- α . *Int J Sports Med* 1991;12:223-7.
20. Pyne DB, Gleeson M. Effects of intensive exercise training on immunity in athletes. *Int J Sports Med* 1998;19 Suppl 3:183-91.
21. Nieman DC. Immune responses to heavy exertion. *J Appl Physiol* 1997;82:1385-94.
22. Storer TW, Davis JA, Caiozzo VJ. Accurate prediction of VO₂max in cycle ergometry. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22:704-12.
23. Astrand PO, Rodahl K. Textbook of work physiology: Physiological bases of exercise. 3rd edition, Singapore: McGraw-Hill International Editions;1986.
24. Akgün N. Egzersiz ve spor fiziyojisi, 1. cilt, 5. baskı. İzmir: Ege Üniversitesi Basımevi, 1994.
25. Smith JA, Telford RD, Mason IB, Weidemann MJ. Exercise, training and neutrophil microbicidal activity. *Int J Sports Med* 1990;11:179-87.
26. Selby WS, Janossy G, Jewell DP. Immunohistological characterisation intraepithelial lymphocytes of the human gastrointestinal tract. *Gut* 1981;22:169-76.
27. Suzan HM, Jeurissen E, Marga J, Shigeo E, Paul N, Guss K, et al. Monoclonal antibodies as probes for defining cellular subsets in the bone marrow, thymus, bursa of fabricius and spleen of the chicken. *Vet Immunol Immunopathol* 1988;19:225-38.
28. Kolbjornsen Q, Press C, Moore PF, Landsverk T. Lymphoid follicles in the gastric mucosa of dogs: Distribution and lymphocyte phenotypes. *Vet Immunol Immunopathol* 1994;40:299-312.
29. Pedersen BK, Rohde T, Ostrowski K. Recovery of the immune system after exercise. *Acta Physiol Scand* 1998;162:325-32.
30. Tvede N, Pedersen BK, Hansen FR, Bendix T, Christensen LD, Galbo H, et al. Effect of physical exercise on blood mononuclear cell subpopulations and in vitro proliferative responses. *Scand J Immunol* 1989;29:383-9.
31. Nehlsen-Cannarella SL, Nieman DC, Balk-Lamberton AJ, Markoff PA, Chritton DBW, Gusewitch G, et al. The effect of moderate exercise training on immune response. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23:64-70.
32. Khoo HE, Yuen R, Funk KP. Plasma and lymphocyte cyclic nucleotide response to acute exercise in healthy adults. *J Sports Med Phys Fitness* 1991;31:204-7.
33. Tvede N, Kappel M, Halkjaer-Kristensen J, Galbo H, Pedersen BK. The effect of light, moderate and severe bicycle exercise on lymphocyte subsets, natural and lymphokine activated killer cells, lymphocyte proliferative response and interleukin 2 production. *Int J Sports Med* 1993;14:275-82.
34. Eichner ER, Calabrese LH. Immunology and exercise. *Med Clin North Amer* 1994;78:377-87.
35. Kaufman JC, Harris TJ, Higgins J, Maisel AS. Exercise-induced enhancement of immune function in the rat. *Circulation* 1994;90:525-32.
36. Field CJ, Gougeon R, Marliss EB. Circulating mononuclear cell numbers and function during intense exercise and recovery. *J Appl Physiol* 1991;71:1089-97.
37. Robson PJ, Blannin AK, Walsh NP, Castell LM, Gleeson M. Effects of exercise intensity, duration and recovery on in vitro neutrophil function in male athletes. *Int J Sports Med* 1999;20:128-35.
38. Khansari DN, Murgu AJ, Faith RE. Effects of stress on the immune system. *Immunol Today* 1990;11:170-5.
39. Deuster PA, Chrousos GI, Luger A, DeBold JE, Bernier LL, Trostmann UH, et al. Hormonal and metabolic responses of untrained, moderately trained and highly trained men to three exercise intensities. *Metabolism* 1989;38:141-8.
40. Martina B, Schreck M, Droste C, Roskamm H, Tichelli A, Speck B. Physiologic exercise induced lymphocytosis. *Blut* 1990;60:255-6.
41. Baum M, Liesen H. Sports and the immune system. *Orthopade* 1997;26:976-80.
42. Gleeson M, McDonald WA, Cripps AW, Pyne DB, Clancy RL, Fricker PA. The effect on immunity of long term intensive training in elite swimmers. *Clin Exp Immunol* 1995;102:210-6.
43. Shephard RJ, Shek PN. Potential impact of physical activity and sport on the immune system: A brief review. *Br J Sports Med* 1994;28:247-55.
44. Fitzgerald L. Exercise and immune system. *Immunol Today* 1988;9:337-9.
45. Weiss C, Kinscherf R, Roth S, Friedmann B, Fishbach T, Reus J, et al. Lymphocyte subpopulations and concentration of soluble CD8 and CD4 antigen after anaerobic training. *Int J Sports Med* 1995;16:117-21.
46. Espersen GT, Elbaek A, Ernst E, Toft E, Kaalund S, Jersild C, et al. Effect of physical exercise on cytokines and lymphocyte subpopulations in human peripheral blood. *APMIS* 1990;98:395-400.
47. Order U, Dufaux B, Uhlenbruck G, Liesen H. Lymphocyte subsets during the first hours and days after a 2.5 h running test. *J Clin Lab Immunol* 1990;32:97-102.
48. Hoffman-Goetz L, Pedersen BK. Exercise and the immune system: A model of the stress response. *Immunol Today* 1994;15:382-7.